WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) WO 97/32570 (51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A1 A61K 9/00, 9/20 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. September 1997 (12.09.97) (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00820 MX, PL, RU, SG, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Februar 1997 (20.02.97) (30) Prioritätsdaten: Veröffentlicht DE 5. März 1996 (05.03.96) 196 08 423.7 Mit internationalem Recherchenbericht. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÖPFERICH, Achim [DE/DE]; Christian-Ernst-Strasse 30, D-91052 Erlangen (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

- (54) Title: IMPLANTS WITH PHASED RELEASE OF MEDICAMENTS
- (54) Bezeichnung: IMPLANTATE MIT PHASENWEISER ARZNEISTOFFABGABE

(57) Abstract

The invention relates to implants with phased release of medicaments consisting of a core and layers arranged concentrically around it. The core and at least one of the layers contains different medicaments or the same medicament in different doses. The regions containing medicaments consist of surface-eroding biodegradable polymer materials.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Implantate mit phasenweiser Arzneistoffabgabe, die aus einem Kern und darum konzentrisch angeordneten Schichten bestehen. Kern und zumindest eine der Schichten enthalten unterschiedliche Arzneistoffe oder denselben Arzneistoff in unterschiedlicher Dosis. Die Arzneistoff-haltigen Bereiche bestehen aus oberflächenerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbedos	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungam	NZ	Neusceland
BF	Burkina Paso	IB	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PΤ	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumanien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Pöderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	ш	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegai
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxeroburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobego
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EB	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
Fi	Finaland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Prankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

WO 97/32570 PCT/EP97/00820

Implantate mit phasenweiser Arzneistoffabgabe

Die Erfindung betrifft neuartige Implantate zur Arzneistoffabgabe. Diese erlauben, denselben Arzneistoff in mehreren Phasen oder mehrere Arzneistoffe in zeitlich vorherbestimmter Reihenfolge freizugeben. Die Implantate bestehen aus Schichten bioabbaubarer Polymere, die innerhalb weniger Wochen im Körper vollständig erodieren.

5

10

15

20

25

30

35

Die Forschung im Bereich der kontrollierten Arzneistofffreigabe konzentrierte sich ursprünglich darauf, Arzneistoffe mit konstanter Geschwindigkeit freizugeben, um konstante Plasma- bzw. Gewebespiegel zu erzielen. Es wurde jedoch erkannt, daß auch die diskontinuierliche Freigabe von Arzneistoffen sehr vorteilhaft sein kann. Dadurch läßt sich zum Beispiel die Entwicklung von Toleranzen verhindern und bei der Immunisierung lassen sich höhere Immunantworten erzielen. Ein weiteres Anwendungsgebiet für Arzneiformen mit diskontinuierlicher Freigabe ist die Tumortherapie. Tumorzellen neigen zur Entwicklung von Resistenzen, wenn derselbe Wirkstoff kontinuierlich verabreicht wird. Implantate, welche Arzneistoffe diskontinuierlich oder sequentiell freigeben, könnten dieser Entwicklung entgegenwirken. Ein Beispiel für die potentielle Anwendung solcher Implantate ist die Behandlung von Tumoren im Bereich des Zentralen Nervensystems. Es ist daher wünschenswert, lokal implantierbare Arzneistoffabgabesysteme verfügbar zu haben, die eine phasenweise Abgabe von unterschiedlichen Arzneistoffen oder dem selben Arzneistoff in unterschiedlicher Konzentration ermöglichen.

Es wurde nun gefunden, daß Implantate mit mehrschichtigem Aufbau aus Arzneistoff-haltigen Schichten eine phasenweise Arzneistoffabgabe erlauben, wenn die Arzneistoff-haltigen Bereiche dieser Implantate aus oberflächenerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien bestehen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Implantate mit phasenweiser Arzneistoffabgabe, die aus einem Kern und darum konzentrisch angeordneten Schichten bestehen, wobei der Kern und zumindest eine der Schichten unterschiedliche Arzneistoffe oder denselben Arzneistoff in unterschied-

licher Dosis enthalten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Arzneistoff-haltigen Bereiche der Implantate aus oberflächenerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien bestehen.

Die erfindungsgemäßen Implantate bestehen aus einem Kern und ein oder mehreren konzentrisch darum angeordneten Schichten oberflächenerodierend bioabbaubarer Polymermaterialien, die unterschiedliche Erosionsgeschwindigkeiten besitzen können.

10 Es zeigen

Abbildung 2

15

20

25

30

35

Abbildung 1 den schematischen Aufbau eines zweischichtigen Implantates im Querschnitt. Der Kern 1 ist von einer Hüllschicht 2 umgeben. Kern 1 und Hüllschicht 2 bestehen aus oberflächenerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien und enthalten den jeweiligen Arzneistoff.

den schematischen Aufbau eines vierschichtigen Implantates im Querschnitt. Hier wird ein Kern 1 von zwei Zwischenschichten 2 und 3 umgeben. Darum ist eine Mantelschicht 4 angeordnet. Kern 1 und Mantelschicht 4 bestehen aus oberflächenerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien und enthalten den jeweiligen Arzneistoff. Die Zwischenschichten 2 und 3 bestehen ebenfalls aus bioabbaubaren Polymermaterialien und sind arzneistofffrei.

In der einfachsten Ausführungsform entsprechend Abbildung 1 besteht das Implantat aus einem Arzneistoff-haltigen Kern und einer Arzneistoff-haltigen Hüllschicht. Durch entsprechende Wahl der Polymermaterialien, deren Bioabbaubarkeit im Körper oberflächenerosionskontrolliert ist, ist gewährleistet, daß der jeweilige Arzneistoff entsprechend des Abbaus des Polymermaterials ausschließlich von der Oberfläche her phasenweise abgegeben wird. Die zeitliche Dauer und das Abgabeprofil kann durch Auswahl der Polymermaterialien nach unterschiedlicher Abbaubarkeit

geregelt werden. Je nach Dimensionierung von Hüllschicht und Kern sowie der Dosierung der darin eingelagerten Arzneistoffe kann deren Abgabe jeweils über Tage oder Wochen hinweg und streng getrennt erfolgen.

5

10

15

20

Die Arzneistoff-haltigen Bereiche des Implantates können mit unterschiedlichen Arzneistoffen beladen sein. Dies ist sinnvoll, wenn eine Kombinationstherapie unter zeitlicher Abstufung angestrebt wird. Die Arzneistoffhaltigen Bereiche des Implantates können aber auch ein- und denselben Arzneistoff in unterschiedlicher Dosis enthalten. Hierdurch ist es möglich, durch zeitlich abgestufte, unterschiedliche Arzneistoffdosierung optimiert zu therapieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform, etwa wie in Abbildung 2 gezeigt, sind zwischen den Arzneistoff-haltigen Bereichen 1 und 4 des Implantates arzneimittelfreie Zwischenschichten 2 und 3 angeordnet. Die letzteren bestehen ebenfalls aus bioabbaubaren Polymermaterialien. Vorzugsweise bestehen diese aus bulkerodierend abbaubaren Polymermaterialien, die nur langsam abgebaut werden. Hierdurch kann eine noch strengere Trennung der Arzneistoffabgabe aus den verschiedenen Arzneistoff-beladenen Bereichen des Implantates bewirkt werden.

25

Dem Fachmann sind die vielfältigsten bioabbaubaren Polymermaterialien und deren Abbaueigenschaften bekannt. Eine Auswahl nach oberflächenerodierender oder bulkerodierender Abbaubarkeit ist problemlos, gegebenenfalls durch einfache orientierende Versuche, möglich.

30

Gegenüber monolithischen Implantaten zeichnen sich die Implantate gemäß der Erfindung durch eine größere Flexibilität in der Freigabe aus. Dies ermöglicht die Anwendung der Implantate bei der Immunisierung und kann in der lokalen Tumortherapie der Toleranzentwicklung vorbeugen.

35

Die diskontinuierliche Freigabe eines Arzneistoffs und die sequentielle Freigabe mehrerer Arzneistoffe, wie sie zum Beispiel in der systemischen Chemotherapie oft angewendet wird, wird damit auch in der Therapie mit Implantaten möglich.

Trotz der höheren Komplexibilität der Implantate lassen sich diese mit einfachen Verfahren herstellen, die eine Massenproduktion erlauben, wie zum Beispiel Verpressen, Coaten oder Extrusion. Damit ergeben sich keine Nachteile bezüglich der Herstellung.

5

20

25

30

35

Die Herstellung erfindungsgemäßer Implantate kann beispielsweise wie folgt vorgenommen werden:

- Zuerst werden die Polymere zur Herstellung der in Abbildung 1 und 2 gezeigten Arzneistoff-tragenden Schichten (Schicht 1 und 2 bzw. 1 und 4) mit Arzneistoffen beladen. Dazu eignen sich zwei Methoden.
- Die entsprechenden Polymere werden geschmolzen und die Arzneistoffe in der Schmelze gelöst oder suspendiert. Nach dem Erstarren erhält man das feste Arzneistoff-beladene Polymer. Diese Methode eignet sich zum Beispiel für alle thermostabilen Arzneistoffe.

Die Polymere werden in einem organischen Lösungsmittel gelöst.

Der Arzneistoff wird in dieser Mischung gelöst oder suspendiert.

Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein festes
Polymer/Arzneistoffgemisch.

- II. In einem zweiten Schritt werden die Arzneistoff-haltigen Polymere zur Herstellung rasch erodierender Schichten (Schicht 1, 2 in Abb. 1 bzw. 1 und 4 in Abb. 2) zu einem fließfähigen Pulver gemahlen.
- III. Der Kern 1 des Implantates (siehe Abb. 1 und 2) wird durch Verpressen des Arzneistoff-haltigen Polymerpulvers hergestellt. Hierfür geeignet ist zum Beispiel eine hydraulische Presse oder eine Tablettenpresse.
- IV. Die Herstellung eines zweischichtigen Implantats (siehe Abb. 1) erfolgt wie die Herstellung von Manteltabletten.

5

10

30

35

- V. Die Arzneistoff-freien Zwischenschichten 2 und 3 für mehrschichtige Implantate (siehe Abb. 2) werden durch Verpressen von Arzneistoff-freiem Polymergranulat hergestellt. Dazu wird zum Beispiel zuerst eine Bodenplatte vorgepreßt auf der der Kern 1 zentriert wird. Darüber wird eine entsprechende Menge Polymergranulat gehäuft und anschließend verpreßt. Die Aufbringung der dritten Schicht kann auch durch mehrfaches Eintauchen in eine 20-%-Polymerlösung erfolgen. Als Material wird ein bulkerodierendes Polymer verwendet. Der Körper wird anschließend über 48 Stunden getrocknet. Abschließend erfolgt ein Aufpressen eines Arzneistoff-beladenen Mantels 4 analog Schritt IV.
- Die nachfolgenden Beispiele zeigen die Freigabeprofile niedermolekularer Stoffe aus einem vierschichtigen Implantat. Als Modellsubstanzen dienen Brilliantblau und Carboxyfluorescein. Die Untersuchung der Freigabe erfolgte bei 37 °C in 10 ml 0,1 M Phosphatpufferlösung pH 7,4. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch.

Anstatt dieser Modellsubstanzen für die Freigabeuntersuchungen können beliebige Arzneistoffe eingesetzt werden.

Beispiel 1

Implantate mit sequentieller Freigabe zweier verschiedener niedermolekularer Stoffe:

Verwendete Materialien:

Schicht	Polymer	Farbstoff	Beladung [%]
Kern 1	p(CCP-SA) 20:8*	Brilliantblau	30
Schicht 2	p(CCP-SA) 20:8°	-	-
Schicht 3	Poly(D,L-lactid)		•
Schicht 4	p(CCP-SA) 20:8*	Carboxyfluorescein	5

*poly[1,3:bis(p-Carboxyphenoxy)Propan-co-Sebacinsaure]-20:80

5

15

20

25

Geometrische Abmessungen und Gewicht:

Implantat	Höhe [mm]	Ø [mm]	Gewicht [mg]
Kern 1	0,95 ± 0,05	4	14,0 ± 0,5
Schicht 2	1,74 ± 0,03	6	56,4 ± 1,1
Schicht 3	1,90 ± 0,07	n.b.**	64,8 ± 1,5
Schicht 4	3,52 ± 0,04	8	202,2 ± 2,3

10 **nicht bestimmt

Abbildung 3 zeigt die Freigabe aus Implantaten, bei denen zuerst Carboxyfluorescein und danach Brilliantblau freigegeben wird. Die Freigabe von Brilliantblau während der ersten 10 Tage ist weitgehend unterdrückt und setzt erst nach dieser Zeit verstärkt ein.

Beispiel 2

Implantate mit sequentieller Freigabe desselben Stoffs

Verwendete Materialien:

Schicht	Polymer	Farbstoff	Beladung [%]
Kern 1	p(CCP-SA) 20:8*	Brilliantblau	60
Schicht 2	p(CCP-SA) 20:8*	•	
Schicht 3	Poly(D,L-lactid)	•	-
Schicht 4	p(CCP-SA) 20:8°	Brilliantblau	5

30 *poly[1,3 bis(p-Carboxyphenoxy)Propan-co-Sebacinsäure]-20:80

Geometrische Abmessungen und Gewicht:

Implantat	Höhe [mm]	Ø [mm]	Gewicht [mg]
Kern 1	0,89 ± 0,03	4	14,6 ± 0,5
Schicht 2	2,55 ± 0,06	6	89,4 ± 2,8
Schicht 3	2,92 ± 0,07	n.b.**	103,9 ± 3,9
Schicht 4	4,50 ± 0,09	8	268,4 ± 2,9

**nicht bestimmt

Abbildung 4 zeigt die Freigabe von Brilliantblau aus solchen Systemen. In der ersten und zweiten Phase werden jeweils 50 % Brilliantblau freigegeben.

15

10

5

20

25

30

35

Patentansprüche

- 1. Implantat mit phasenweiser Arzneistoffabgabe das aus einem Kern und darum konzentrisch angeordneten Schichten bestehen, wobei der Kern und zumindest eine der Schichten unterschiedliche Arzneistoffe oder denselben Arzneistoff in unterschiedlicher Dosis enthalten, dadurch gekennzeichnet sind, daß die Arzneistoff-haltigen Bereiche der Implantate aus Polymermaterialien bestehen, welche unterschiedliche Abbaugeschwindigkeiten besitzen.
- 2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneistoffhaltigen Bereiche aus oberflächenerodierenden bioabbaubaren Polymermaterialien bestehen.
- 3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zumindest aus einem Kern und einer Hüllschicht besteht, die unterschiedliche Arzneistoffe enthalten.
- 4. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zumindest aus einem Kern und einer Hüllschicht besteht, die denselben Arzneistoff in unterschiedlicher Dosis enthalten.
- Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekenn zeichnet, daß zwischen den Arzneistoff-haltigen Bereichen eine oder mehrere Arzneistoff-freie Schichten aus bioabbaubaren
 Polymermaterialien angeordnet sind.
- Implantat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
 mindestens eine der Arzneistoff-freien Zwischenschichten aus
 bulkerodierend bioabbaubaren Polymermaterialien besteht.

Fig.1

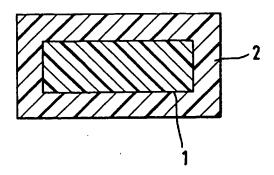
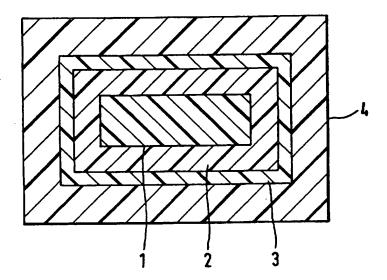
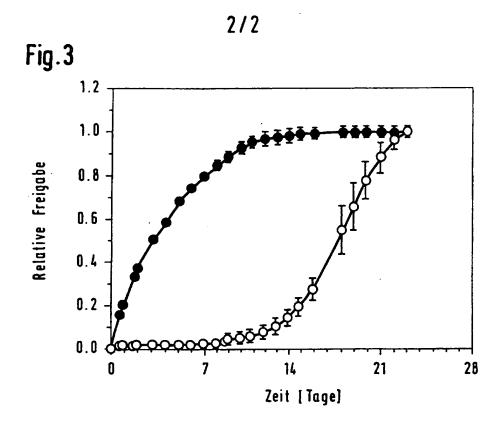
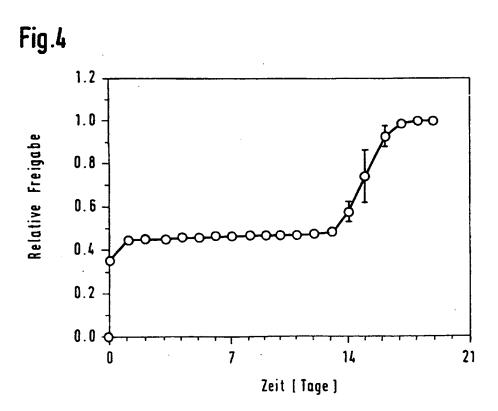


Fig. 2



WO 97/32570 PCT/EP97/00820





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tnte. mal Application No PCT/EP 97/00820

A. CLASSII IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/00 A61K9/20		•
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national cla	ssafication and IPC	•
	SEARCHED		
	ocumentation searched (classification system followed by classification sy	cation symbols)	
IPC 6	A61K	_	
Documentati	non searched other than minimum documentation to the extent th	at such documents are included in the fields s	earched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	e relevant passages	Relevant to claim No.
Х	DE 24 24 169 A (ARTHUR D. LITTL December 1974 see claims 1-17 see page 9, line 15 - page 10, figures 1-5 see page 17, line 12 - page 18,	line 2;	1-6
A	EP 8 111 144 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 20 June 1 see claims 1-13	984	1-6
A	WO 92 02211 A (ENDOCON INC.) 20 1992 see claims 1-23 see page 11, line 11 - page 18,		1-6
Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
"A" docum "E" earlier filing "L" docum which citatio "O" docum other "P" docum later t	nent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means sent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	"T" later document published after the int or priority date and not in conflict we cited to understand the principle or timention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the displayment of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvice in the art. "&" document member of the same patent. Date of mailing of the international set.	th the application but heavy underlying the claimed invention to considered to comment is taken alone claimed invention mentive step when the nore other such docupus to a person skilled to family
Į	26 May 1997	0 5. 06. 9	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Far (- 31-70) 340-3016	Authonzed officer Siatou, E	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter and Appheation No PCT/EP 97/00820

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2424169 A	05-12-74	CA 1045977 A	09-01-79
DE 2424103 11		CH 591255 A	15-09-77
		FR 2287242 A	97-95-76
		GB 1462958 A	26-01-77
•		JP 50040718 A	14-04-75
		US 4351337 A	28-09-82
		US 4450150 A	22-05-84
EP 111144 A	20-06-84	AU 554377 B	21-08-86
EL IIII44 V	20 00 0	AU 2080383 A	10-05-84
		CA 1220137 A	07-04-87
		JP 59095214 A	01-06-84
WO 9202211 A	20-02-92	AU 660290 B	22-06-95
NO SECELLI N	20 02 02	AU 8610391 A	02-03-92
		CA 2088982 A	10-02-92
		EP 0542915 A	26-05-93
		HU 69680 A	28-09-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten males Aktenzeichen
PCT/EP 97/00820

A. KLASSI IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/00 A61K9/20		
Nach der In	sternationalen Patentklasssfikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	assifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	ter Mindestprúfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo A61K	nte)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	west diese unter die recherchierten Gebiete	: fallen
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichmung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	DE 24 24 169 A (ARTHUR D. LITTLE 5.Dezember 1974 siehe Ansprüche 1-17 siehe Seite 9, Zeile 15 - Seite 12; Abbildungen 1-5 siehe Seite 17, Zeile 12 - Seite 18	0, Zeile	1-6
A	EP 0 111 144 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 20.Juni 198 siehe Ansprüche 1-13	4	1-6
A	WO 92 02211 A (ENDOCON INC.) 20.F 1992 siehe Ansprüche 1-23 siehe Seite 11, Zeile 11 - Seite 34		1-6
	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besonder 'A' Veröli aber : 'E' älteres Annm 'L' Veröli scheii ander soli o asisge 'O' Veröli dem i Datum des	fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzuschen ist i Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eidedakum veröffentlicht worden ist fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft ersen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichungsdatum einer ein im Recherchenbericht genannten Veröffentlichungsdatum einer der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) Ientlichung, die sich auf eine mündliche Offenharung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	T Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritästdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern n Erfindung zugrundehiegenden Prinzips Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentlerischer Tätt riecht beruhend betra	ht worden ist und mit der sur zumVerständnis des der toder der ihr zugrundeliegenden sutung, die beanspruchte Erfindung sichtung nicht als neu oder auf achtet werden sutung, die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet at einer oder mehreren anderen n Verbindung gebracht wird und n naheliegend ist sen Patentfamilie ist scherchenberichts
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentams, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	
i	Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Siatou, E	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veroffentlichungen, die zur seiben Patenuamilie gehören

enter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 97/09820

Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2424169 A	05-12-74	CA 1045977 A CH 591255 A FR 2287242 A GB 1462958 A JP 50040718 A US 4351337 A US 4450150 A	09-01-79 15-09-77 07-05-76 26-01-77 14-04-75 28-09-82 22-05-84
EP 111144 A	20-06-84	AU 554377 B AU 2080383 A CA 1220137 A JP 59095214 A	21-08-86 10-05-84 07-04-87 01-06-84
WO 9202211 A	20-02-92	AU 660290 B AU 8610391 A CA 2088982 A EP 0542915 A HU 69680 A	22-06-95 02-03-92 10-02-92 26-05-93 28-09-95